





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین

پایان نامه

جهت دریافت دکترای حرفه ای

عنوان:

ارتباط هموگلوپین و هماتوکریت سه ماهه اول بارداری با پره اکلامپسی

استاد راهنما: سرکار خانم دکتر حمیده پاک نیت

استاد مشاور: سرکار خانم دکتر آمنه باریکانی

نگارش: دکتر مهدی آزور

سال تحصیلی ۹۶-۱۳۹۵

تقدیم به

پدرم که عالمانه به من آموخت تا چگونه در عرصه زندگی ، ایستادگی را تجربه نمایم.

و به مادرم ، دریای بی کران فداکاری و عشق که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش برایم همه مهر و همراه همیشگی در عرصه آموختن علم و زندگی.

اساتید با کمالات و شایسته سرکار خانم دکتر حمیده پاک نیت و سرکار خانم دکتر آمنه باریکانی که در کمال سعه صدر، با حسن خلق و فروتنی، از هیچ کمکی در این عرصه بر من دریغ ننمودند و زحمت راهنمایی این پایان نامه را بر عهده گرفتند،

فهرست مطالب

۱	فصل اول کلیات تحقیق
۲	بیان مسئله
۵	اهداف و فرضیات
۵	الف-هدف اصلی طرح
۵	ب-اهداف فرعی:
۵	ج-اهداف کاربردی:
۵	د-فرضیه ها یا سؤال های پژوهش:
۷	فصل دوم بررسی متون
۱۲	فصل سوم روش اجرا
۱۳	روش اجرا و طراحی تحقیق
۱۶	حجم نمونه
۱۶	روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها
۱۷	ملاحظات اخلاقی
۱۷	محدودیت های اجرایی طرح و روش حل مشکلات:
۱۷	جدول متغیرها:
۱۸	فصل چهارم یافته ها
۱۹	جدول شماره ۱
۲۰	جدول شماره ۲
۲۴	جدول شماره ۳
۲۵	فصل پنجم بحث و نتیجه گیری
۲۸	نتیجه گیری
۲۹	پیشنهادهای
۳۰	منابع

فصل اول

کلیات تحقیق

بیان مسئله

اختلالات فشار خون حین بارداری یکی از مهم ترین عوارض دوران بارداری است که به همراه خونریزی و عفونت سه علت عمده مرگ مادران را تشکیل می‌دهند و سالیانه ۷۵ هزار مرگ مادر به دلیل آن اتفاق می‌افتد و با وجود مطالعات وسیعی که در مورد این بیماری انجام گرفته هنوز علت آن ناشناخته است.^۱

با وجودی که تعدادی عوامل خطر برای پره اکلامپسی گزارش شده اما این بیماری فقط با تظاهرات بالینی خود قابل شناسایی است و اغلب دیر تشخیص داده می‌شود.^۲

در طی چند سال اخیر جهت پیشگیری از پره اکلامپسی به عوامل خطر ساز توجه خاصی شده است. ارتباط سطح بالای هموگلوبین و هماتوکریت مادر در سه ماهه اول بارداری به عنوان عامل خطر یا پیشگویی کننده بروز پره اکلامپسی در هفته های بعدی بارداری در چند مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است.^۳ شیوع این بیماری در دنیا ۷-۵ درصد و در کشورهای در حال توسعه ۲۰ درصد می باشد.^۴ مطالعاتی که در تهران انجام شده شیوع پره اکلامپسی را ۶,۵ درصد گزارش کرده است.^۵

در مورد ارتباط شاخص های خونی سه ماهه اول بارداری و پره اکلامپسی مطالعات محدودی موجود است و نتایج بدست آمده متفاوت و یا همراه با محدودیت هایی میباشد. تشخیص زودرس پره اکلامپسی یکی از عملکرد های مهم مراقبت های دوران بارداری می باشد.^۶ ولی هنوز معیار قابل اعتمادی برای تشخیص این بیماری وجود ندارد. آزمون های بالینی و بیوفیزیکی و بیوشیمیایی برای پیشگویی پره اکلامپسی وجود دارد که نتایج مطالعات حاکی از دقت پایین آنهاست.^۷

^۱ Moodley J, Molefe N, Anthony J; Hofmeyr GJ, Belfort M.

^۲ Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, Cataneo RN, Greenberg J.

^۳ Von Tempelhoff GF, Heilmann L, Rudig L, Hommel G, Pollow K, Koscielney J; Taghizadeh Z, Rezaei-pour A, Kazemnejad A, Golboni F

^۴ Fayyad AM, Harrington KF

^۵ Alahyari E, Rahimi Foroushani A, Zeraati H, Mohammad K, Taghizadeh Z; Hentush Zade S

^۶ Von Tempelhoff GF, Heilmann L, Rudig L, Hommel G, Pollow K, Koscielney J

^۷ Goudarzi M, Yazdannik A, Bashardoust N

مرکز کنترل بیماریهای آمریکا در سال ۱۹۹۰ کم خونی را به صورت هموگلوبین کمتر از ۱۱ گرم در دسی لیتر در سه ماهه های اول و سوم و کمتر از ۱۰/۵ گرم در دسی لیتر در سه ماهه دوم تعریف کرده است. بیشترین ناهماهنگی بین سرعت افزایش پلاسما و اریتروسیتها در گردش خون به طور طبیعی در سه ماهه دوم حاملگی دیده می شود. یک متخصص بهداشت عمومی در کشورهای در حال توسعه و فقیر ذکر کرد که ۳۰-۶۰ درصد زنان حامله آنمیک می باشند و در ۱۵-۱۰ مورد آنمی در طی بارداری شدید می باشد و همواره با اثرات ناخوشایند با پیامدهای بارداری همراه می باشد.^۱

هم هموگلوبین و هم هماتوکریت از خون کامل تازه گرفته شده و به حجم خون بستگی دارد. بنابراین فاکتورهای مانند کم آبی (دهیدریشن و پرآبی (اورهیدریشن) نتایج تست را تحت تاثیر قرار میدهند.^۲ مطالعه بوذری و همکاران نشان داد که میزان هموگلوبین و هماتوکریت سه ماهه اول و دوم بارداری با بروز پره اکلامپسی ارتباط دارد. باتوجه به نقطه برش بدست آمده، زنان با هموگلوبین ۱۱,۷۵ گرم در دسی لیتر و بالاتر در سه ماهه اول بارداری و زنان با هموگلوبین ۱۱,۱۵ گرم در دسی لیتر و بالاتر در سه ماهه دوم بارداری به عنوان زنان پر خطر از نظر بروز پره اکلامپسی در نظر گرفته شدند.^۳ همچنین در مطالعه ای که توسط گنزالس و همکاران بر روی ۳۷۹۸۱۶ خانم باردار در پرو انجام شد حاکی از کاهش هموگلوبین و هماتوکریت سه ماهه اول بارداری در پره اکلامپسی بوده است.^۴

مطالعه فالوپراکارن نشان داد که در پره اکلامپسی میزان هموگلوبین و هماتوکریت در سه ماهه اول بارداری افزایش میابد.^۵ در مطالعه ایی که توسط Jack در مورد ارتباط پیامد بارداری و تغییرات پارامترهای خونی انجام داد به این نتیجه رسید که در گروه پره اکلامپسی هموگلوبین و هماتوکریت در سه تریمستر تغییر معنی

^۱ Dekker GA, Sibia BM

^۲ Masoomeh Goodarzi Khoigani, Shadi Goli, Akbar HasanZadeh

^۳ Z. Bouzari ,Sh. Yazdani, M. Mohammadnetad, M

^۴ Gonzales GF, Tapia V, Fort AL

^۵ Phaloprakarn C, Tangitgamol S

داری ندارد^۱. موارد محدودتری در مورد ارتباط هموگلوبین سه ماهه سوم و پره اکلامپسی صورت گرفته که در اکثر موارد متغیرهای مخدوش کننده مورد توجه قرار نگرفته است^۲. در بعضی مطالعات میزان بالای هموگلوبین و همتوکریت در تشخیص زودرس پره اکلامپسی به عنوان شاخصی مناسب و ارزان اشاره شده است^۳. در مطالعه ای که Safavi Ardebili و همکاران در بیمارستان میلاد تهران بر روی ۷۰۰ خانم باردار در سه ماهه اول بارداری انجام شد، مشخص گردید که هموگلوبین بالاتر یا مساوی ۱۲,۵، حساسیت ۸۵٪ و ویژگی ۴۳,۰۳٪ در تشخیص پراکلامپسی دارد^۴. در مطالعه Von Tempelhoff و همکاران نقطه برش هموگلوبین ۱۲,۱ گرم در دسی لیتر با حساسیت ۷۰٪ و ویژگی ۴۱٪ در تشخیص زودرس پره اکلامپسی تعیین شد^۵.

مطالعه ایی که Ali و همکاران بر روی ۳۰۳ خانم باردار با $HB > 11$ و ۳۰۳ خانم باردار با $HB = 7-10,9$ و ۳۰۳ خانم باردار با $HB < 11$ gr/dl در سه ماهه اول بارداری انجام شد به این نتیجه رسیدند که پره اکلامپسی و پره ترم لیبر در $HB > 11$ شیوع بیشتری دارد^۶. در مطالعه پولسن نیز شیوع پره اکلامپسی در زنان با هموگلوبین ۸,۳ میلی گرم در دسی لیتر در هفته های ۱۳-۱۹ بیشتر بود^۷. در ۱۲۲۷ زن باردار شرکت کننده در مطالعه هاردینگ سطح هموگلوبین پایین با کاهش خطر فشار خون بارداری همراه بود، اما میزان هموگلوبین بالای مادر قبل از هفته ۲۱ ارزش پیشگویی کننده بالایی برای پره اکلامپسی به همراه نداشت^۸.

با توجه به اینکه نتایج مطالعات در مورد ارتباط بین غلظت هموگلوبین و همتوکریت بارداری و پره اکلامپسی ضد ونقیض می باشد و از طرفی اندازه گیری غلظت هموگلوبین و همتوکریت یکی از آزمایشات روتین

^۱ Jack PH

^۲ Goudarzi M, Yazdannik A, Bashardoust N, Taghizadeh Z, Rezaeipour A, Kazemnejad Anoushiravan GF

^۳ Mello G, Parretti E, Cioni R, Lagozio C, Mealli F, Pratesi M, Taghizadeh Z, Rezaeipour A, Kazemnejad Anoushiravan GF.

^۴ Safavi Ardebili N, Kariman N, Hajifathali A, Alavi M

^۵ Von Tempelhoff GF, Heilmann L, Rudig L, Hommel G, Pollow K, Koscielney J

^۶ Ali AA, Rayis DA, Abdallah TM, Elbashir MI, Adam I

^۷ Poulsen HF, Mortensen PE

^۸ Harding K, Evans S, Newnham JP

بارداری در تمام زنان باردار در ابتدای بارداری میباشد. این تحقیق به منظور بررسی ارتباط غلظت هموگلوبین و هماتوکریت سه ماهه اول بارداری با پره اکلامپسی انجام میگردد.

اهداف و فرضیات

الف-هدف اصلی طرح (General Objective):

تعیین ارتباط هموگلوبین و هماتوکریت سه ماهه اول بارداری با پره اکلامپسی

ب-اهداف فرعی^۱:

تعیین شیوع پراکلامپسی در مادران نخست زا

تعیین شیوع آنمی (کم خونی) در مادران نخست زا

تعیین سطح هموگلوبین سه ماهه اول در مادران باردار

تعیین سطح هماتوکریت سه ماهه اول در مادران باردار

تعیین ارتباط هموگلوبین و هماتوکریت سه ماهه اول با پره اکلامپسی

تعیین نقطه برش برای هموگلوبین و شروع پراکلامپسی با استفاده از منحنی راک

ج-اهداف کاربردی^۲:

با تعیین هموگلوبین و هماتوکریت سه ماهه اول بارداری میتوان پراکلامپسی را در سنین پایتتر بارداری

پیش بینی نمود

د-فرضیه ها^۳ یا سؤال های پژوهش:

شیوع پراکلامپسی در مادران نخست زایقدر است؟

شیوع انمی در مادرا نخست زا چقدر است؟

^۱ Specific Objectives

^۲ Applied Objectives

^۳ Hypothesis

سطح هموگلوبین سه ماهه اول در مادران باردار چقدر است؟

سطح هماتوکریت سه ماهه اول در مادران باردار چقدر است؟

آیا پراکلامپسی با هماتوکریت سه ماهه اول در مادران باردار ارتباط دارد؟

آیا پراکلامپسی با هموگلوبین سه ماهه اول در مادران باردار ارتباط دارد؟

فصل دوم

بررسی متون

بررسی متون

مطالعه آقامحمدی در سال ۲۰۱۱ با عنوان غلظت بالای هموگلوبین در سه ماهه اول به عنوان فاکتور خطری برای پراکلامپسی انجام شد. ۱۰۱۹ زن نولی‌پار ۳۴-۱۸ ساله که قبل از هفته ۱۴ حاملگی به درمانگاه پره ناتال بیمارستان آموزشی ساری مراجعه نمودند، از سال ۲۰۰۸ تا ۲۰۰۹ وارد مطالعه شدند. مادرانی که بیماری زمینه‌ای مانند دیابت، کلیوی، چند قلبی، پلی هیدرآمینوس، الیگوهیدرآمینوس و چاق ($BMI > 26$) داشتند از مطالعه حذف شدند. بر اساس میزان هموگلوبین به ۲ گروه تقسیم شدند در یک گروه $Hb \geq 13.2$ (۵۰۵ نفر) و گروه دیگر $13.2 < Hb < 11$ ۵۱۲ نفر بود.

تشخیص پراکلامپسی توسط متخصص زنان داده می‌شد. در گروه هموگلوبین نرمال ۱۴ نفر (۲/۷۵٪) پراکلامپسی داشتند و در گروه هموگلوبین بالا ۲۱ نفر (۴/۲٪) پراکلامپسی داشتند که اختلاف آماری معنی‌داری وجود داشت ($P=$) و در آنالیز رگرسیون لجستیک، افزایش خطر نسبی پراکلامپسی ۲/۴۶ برابر در کسانی که هموگلوبین بالاتر داشتند به دست آمد^۱.

۹۵٪ CI (۱-۶۰۱)، OR=۲,۴۶

مطالعه صفوی در سال ۲۰۱۱ بر روی ۷۰۰ زن باردار که در سه ماهه اول بودند در بیمارستان میلاد تهران انجام شد. مادران ۳۵-۱۸ ساله با حاملگی تک قلو و سن بارداری کمتر از ۱۳ هفته وارد مطالعه شدند. در صورت سابقه ابتلا به پراکلامپسی یا وجود بیماری عروقی، کلیوی، دیابت و هموگلوبینوپاتی از مطالعه خارج شدند. میزان هموگلوبین پس از نمونه‌گیری بر اساس جدول توزیع فراوانی زنان و یافته‌ها به سه گروه تقسیم شدند:

$Hb > 12.5$

$Hb = 11-12.5$

^۱ Taghizadeh Z, Rezaeipour A, Kazemnejad Anoushiravan GF

Hb<11

این مطالعه نشان داد که اختلاف آماری معنی داری بین Hb سه ماهه اول و پراکلامپسی وجود دارد. $P=0,002$ و خطر نسبی ابتلا به پراکلامپسی در گروه هموگلوبین بالا نسبت به نرمال ۴/۲۵ برابر بود^۱.

OR (۱/۷۴-۱۱/۷۴) ۴/۲۵ :

مطالعه بوزری در سال ۹۲ با عنوان ارتباط هموگلوبین و هماتوکریت سه ماهه اول و دوم بارداری با پراکلامپسی بر روی ۱۴۰ مادر باردار که بدون سابقه فشار خون مزمن و دیابت و بیماری کلیه و استعمال دخانیات بودند انجام شد. اطلاعات پرونده ۷۰ زن باردار بستری با تشخیص پراکلامپسی و ۷۰ زن باردار سالم مورد بررسی قرار گرفتند.

در گروه پراکلامپسی میانگین Hb : $12.82 \pm 1/10 \text{ g/dL}$ در گروه کنترل $12.3 \pm 1/39 \text{ g/dL}$ با $P=0/016$ بود. و میانگین و انحراف معیار هموگلوبین در سه ماهه دوم بارداری نیز در گروه پراکلامپسی و شاهد $11/90 \pm 1/37$ و $11/46 \pm 1/37$ با $P=0/011$ بود^۲.

مطالعه گودرزی در سال ۲۰۱۲ بر روی ۵۲۰ زن باردار ۴۵-۱۵ ساله با عنوان ارتباط هموگلوبین و هماتوکریت سه ماهه اول و سه ماهه دوم بارداری با پیامدهای بارداری انجام شد.

هموگلوبین و هماتوکریت مادران باردار در هفته ۱۱-۶ بارداری اندازه گیری شد سپس تا پایان بارداری مراقبت بارداری انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد که کاهش هموگلوبین سه ماهه اول بارداری با افزایش پراکلامپسی همراه است.

$P=0,024$

و همین طور کاهش هموگلوبین سه ماهه دوم بارداری با افزایش خطر پارگی زودرس کیسه آب همراه بود.

^۱ Hentush Zade S

^۲ Z. Bouzari ,Sh. Yazdani, M. Mohammadnetad, M

$$P=0,001$$

مطالعه jain preeti در سال ۲۰۱۳ که با عنوان پیامدهای مادری و جنینی در بارداری‌های همراه با کم‌خونی بر روی ۴۷۴۰ نفر که در طی ۳ سال انجام شد. کل شرکت‌کنندگان به سه گروه بدون کم‌خونی، کم‌خونی خفیف تا متوسط و کم‌خونی شدید تقسیم شدند.

۲۲۱۷ نفر (۴۶٪) کم‌خونی خفیف تا متوسط و ۳۹۰ نفر (۸٪) کم‌خونی شدید در زمان زایمان داشتند. اختلاف معنی‌داری بین کم‌خونی و پراکلامپسی با $P<0,05$ وجود داشت.^۱

مطالعه فالوپراکارن در سال ۲۰۰۸ با عنوان اثر هموگلوبین بالا در سه ماهه اول بارداری بر پیامدهای بارداری انجام شد. که ۹۲۰ زن باردار تک قلو که سن حاملگی کمتر از ۱۴ هفته داشتند بررسی شدند. که زنان بر اساس میزان هموگلوبین به ۲ گروه میزان هموگلوبین بیشتر از $12/5 \text{ g/dL}$ و بین $12/4-11 \text{ g/dL}$ بر اساس سن و پاریتی تقسیم شدند. و پیامدهای ناخوشایند بارداری شامل پراکلامپسی، دیابت حاملگی، زایمان زودرس، وزن کم زمان تولد و SGA در ۲ گروه بررسی شدند. ۴۲۶ نفر در گروه هموگلوبین بالا و ۴۲۶ نفر در گروه هموگلوبین نرمال قرار داشتند.

نتایج این مطالعه نشان داد که سطوح بالای هموگلوبین نسبت به هموگلوبین نرمال به طور مشخصی خطر پراکلامپسی و دیابت حاملگی را افزایش می‌دهد. افزایش خطر $3/8$ برابر و $3/3$ برابر در دیابت مشخص گردید. در این مطالعه وزن کم زمان تولد و زایمان زودرس و SGA بین دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت.^۲ با توجه به این‌که نتایج مطالعات در مورد ارتباط بین غلظت هموگلوبین و هماتوکریت بارداری و پراکلامپسی ضد و نقیض می‌باشد از طرفی اندازه‌گیری غلظت هموگلوبین و هماتوکریت از آزمایشات روتین در ابتدای

^۱ Safavi Ardebili N, Kariman N, Hajifathali A, Alavi M

^۲ Garshasbi A, Fallah N

بارداری است این تحقیق به منظور بررسی ارتباط غلظت هموگلوبین و هماتوکریت سه ماهه اول بارداری با پراکلامپسی انجام شد.

فصل سوم

روش اجرا

روش اجرا و طراحی تحقیق^۱

این پژوهش از نوع تحلیلی - توصیفی از اسفند سال ۱۳۹۳ تا مهر ماه سال ۱۳۹۴ در مراکز بهداشتی سطح استان قزوین انجام می شود. حجم نمونه با سطح اطمینان ۹۵٪، دقت نسبی ۲۵٪ و احتمال ریزش ۱۵٪ ۱۵۰۰ نفر تعیین گردید.

پس از کسب رضایت آگاهانه، خانم های باردار ۱۸-۴۰ سال ونخست زای مراجعه کننده به مراکز بهداشتی درمانی قزوین با سن حاملگی کمتر از ۱۲ هفته و تک قلو با روش نمونه گیری در دسترس، وارد مطالعه می گردند. در صورت وجود هر گونه بیماری زمینه ای مانند بیماری قلبی، فشار خون مزمن، کلیوی، ریوی، دیابت، هموگلوبینوپاتی ها (تالاسمی و سیکل سل) و مصرف الکل و سیگار از مطالعه خارج می شوند. برای جمع آوری اطلاعات از پرسشنامه ای که حاوی اطلاعات دموگرافیکی و مامایی و چک لیست ثبت نتایج آزمایش است، استفاده می گردد. اعتبار پرسش نامه به روش اعتبار محتوا و پایایی آن به روش آزمون مجدد به دست آمد. بعد از تکمیل پرسش نامه برای مادران شرکت کننده در مطالعه آزمایشات روتین بارداری درخواست می گردد.

با راهنمایی مامای مرکز بهداشتی درمانی، همه مادران در ۳ مرکز آزمایشگاهی مرجع مراجعه و آزمایشات انجام می گیرد. در این آزمایشگاهها، آزمایش Hb و Hct با دستگاه سل کانتر سیسمکس اندازه گیری می شود که البته دستگاهها هر روز توسط کارشناسان مربوطه کالیبره می گردند. پس از وصول نتایج آزمایشات، میزان Hb و Hct سه ماهه اول بارداری در فرم اطلاعات ثبت می گردد و مادر باردار تا پایان حاملگی تحت مراقبت روتین طبق پروتکل وزارت بهداشت و درمان قرار می گیرد و در فواصل زمانی معین مراجعه و مکمل های لازمه را دریافت می نمایند. در صورت افزایش فشار خون بارداری (پراکلامپسی)، در هر سن بارداری

^۱ Summary of Methodology & Research Design

و ختم بارداری اطلاعات مجدد با پی گیری مامای مرکز بهداشت وارد پرسشنامه می شود. تشخیص پراکلامپسی با متخصص زنان در بیمارستان می باشد.

در این مطالعه پره اکلامپسی به هیپرتانسیون ناشی از حاملگی و پروتئینوری اطلاق می گردد. زمانی تشخیص هیپرتانسیون برای بیمار گذاشته می شود که فشارخون ثبت شده در شرایط صحیح، بیش از ۱۴۰ میلیمتر جیوه سیستولی یا بیش از ۹۰ میلیمتر جیوه دیاستولی به فاصله حداقل ۶ ساعت باشد. پروتئینوری به صورت وجود ۳۰۰ میلی گرم در لیتر یا بیشتر در ادرار ۲۴ ساعته یا وجود پروتئین ادرار ۱+ یا بیشتر در دو نمونه ادرار تصادفی که به فاصله حداقل ۶ ساعت تهیه شده باشد، تعریف می شود (۲). طبق نظر مرکز کنترل بیماری، هموگلوبین کمتر از ۱۱ گرم در دسی لیتر در سه ماهه اول و آخر حاملگی و هموگلوبین کمتر از ۱۰,۵ گرم در دسی لیتر در سه ماهه دوم حاملگی آنمی در نظر گرفته شده است.

شرکت کنندگان در مطالعه زنان باردار مراجعه کننده به ۵ مرکز بهداشتی در سطح استان قزوین (۳ پایگاه بهداشتی در اقبالیه و مرکز البرز و مرکز نواب) بودند که پس از کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین و اطلاع رسانی و اخذ رضایت نامه از بیمار، با روش نمونه گیری در دسترس وارد مطالعه شدند. مادران باردار ۴۵-۱۸ ساله با سن حاملگی کمتر از ۱۲ هفته و بارداری تک قلویی بودند که در صورت وجود هر گونه بیماری زمینه ای مانند بیماری قلبی، فشارخون مزمن، کلیوی، ریوی، دیابت و هموگلوبینوپاتی ها (تالاسمی و سیکل سل) و در صورت استعمال الکل و دخانیات از مطالعه حذف می شدند. در صورت انجام آزمایشات در مراکز دیگر و یا زایمان در مراکز دیگری به جز بیمارستان کوثر قزوین نیز از مطالعه حذف گردیدند.

برای جمع آوری اطلاعات از پرسشنامه ای که حاوی اطلاعات دموگرافیکی، مامایی و چک لیست ثبت نتایج آزمایش بود استفاده گردید. اعتبار پرسشنامه به روش اعتبار محتوا و پایایی آن به روش آزمون مجدد انجام شد. در بدو ورود به مطالعه پرسشنامه ای در مراکز بهداشتی توسط مامای مراکز پُر می شد که شامل سن مادر،

سن حاملگی در زمان ورود به مطالعه، قد، وزن و سطح تحصیلات و تعداد حاملگی‌ها بود و مادران باردار جهت انجام آزمایشات روتین به ۳ آزمایشگاه مرجع در استان قزوین ارجاع می‌شدند که این سه آزمایشگاه وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بودند.

روش انجام آزمایشات یکسان بود و دستگاه‌های انجام آزمایشات توسط کارشناسان مربوطه کالیبره می‌شدند. پس از دریافت جواب آزمایشات میزان Hb و Hct در چکلیست ثبت می‌گردید. و مادر باردار تا پایان حاملگی تحت مراقبت روتین طبق پروتکل وزارت بهداشت و درمان قرار می‌گرفت و در فواصل زمانی معینی جهت دریافت مکمل آهن و ویتامین مراجعه می‌نمود. در صورت افزایش فشار خون بارداری و تشخیص پراکلامپسی توسط متخصص زنان در بیمارستان کوثر که نیاز به ختم بارداری می‌شد اطلاعات مامایی پرسشنامه تکمیل می‌گردید.

تشخیص پراکلامپسی طبق تعریف ارائه شده در کتاب ویلیامز ۲۰۱۴، وجود فشار خون اندازه‌گیری شده در شرایط مناسب که مساوی یا بالاتر از ۱۴۰/۰۰ میلی متر جیوه بود و به صورت قراردادی همراه با پروتئینوری بیش از ۳۰۰ میلی گرم در ادرار ۲۴ ساعته یا نسبت پروتئین به کراتین $\leq ۰/۳$ یا ۳۰ میلی گرم پروتئینوری در آزمایش ادرار راندوم بود.

مادران باردار تا آخر بارداری تحت مراقبت پره‌ناتال قرار گرفته و در صورت بروز مرگ داخل رحمی، ناهنجاری‌های جنینی، پلی‌هیدروآمنیوس و الگوهای آیدروآمنیوس، زایمان زودرس و دکولمان و جفت پره‌ویا و زایمان در مراکز دیگر به جز بیمارستان کوثر و یا عدم تمایل جهت ادامه همکاری، از مطالعه خارج گردیدند. میزان هموگلوبین پس از جمع‌آوری داده‌ها بر اساس جدول توزیع فراوانی زنان و یافته‌ها در مطالعه صفوی و Phaloprakarn (۹و۸) به سه گروه $Hb < ۱۱$ و $۱۱ < Hb < ۱۲/۴$ و $Hb \geq ۱۲/۵$ g/dL تقسیم شدند در

مورد هماتوکریت نیز طبق مطالعات انجام شده میزان هماتوکریت به ۲ گروه کمتر و بیشتر از ۳۸ طبقه‌بندی شد.^۱

حجم نمونه

زنان نخست زای ۱۸-۴۰ سال با حاملگی تک قلوبی و سن حاملگی کمتر از ۱۲ هفته وارد مطالعه می شوند. در صورت وجود هر گونه بیماری زمینه ای مانند بیماری قلبی، فشار خون مزمن، کلیوی، ریوی، دیابت، هموگلوبینوپاتی ها (تالاسمی و سیکل سل) و مصرف الکل و سیگار از مطالعه خارج می گردند. همچنین مادرانی که آزمایشات معمول ابتدای بارداری را در آزمایشگاههای مرجع انجام نداده باشند و در طول مطالعه دچار سقط و زایمان زودرس و پارگی کیسه آب و اختلالات مایع آمنیوتیک پیدا کنند از مطالعه حذف خواهند شد. حجم نمونه با سطح اطمینان ۹۵٪، دقت نسبی ۲۵٪ و احتمال ریزش ۱۵٪/۱۵۰۰ نفر تعیین گردید.

$$n = \frac{1 \times (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \times \bar{p} (1-\bar{p})}{1-f \quad d^2} = 1500$$

$$f=15\% \text{ (loss to followup)}, 1-\alpha=95\%, 1-\beta=80\%, P=1.8, P=0.5$$

روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها

پس از ثبت اطلاعات مورد نظر از پرونده بیماران در فرم های مخصوص برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار ۳۳ SPSS استفاده می گردد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون های آماری کای دو، تی تست،

^۱ Hentush Zade S Alahyari E, Rahimi Foroushani A, Zeraati H, Mohammad K, Taghizadeh Z

/> Fisher s Exact استفاده و ۰,۰۵ p معنی داری در نظر گرفته خواهد شد .جهت تعیین نقطه برش

مناسب برای آزمایش هموگلوبین سه ماهه اول بارداری از منحنی راک (ROC) استفاده خواهد گردید.

ملاحظات اخلاقی

بیماران با رضایت کامل وارد مطالعه شده و در کمیته اخلاق دانشگاه مطرح گردیده است.

محدودیت های اجرایی طرح و روش حل مشکلات:

محدودیتی ندارد.

جدول متغیرها:

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی	کیفی	تعریف علمی	مقیاس	
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای	
هموگلوبین		✓	✓				میلی گرم در دسی لیتر
فشار خون		✓	✓				میلیمتر جیوه
پره اکلامپسی		✓			✓		بر اساس فشار خون mmhg ۱۴۰/۹۰ و پروتئینوری
هماتوکریت		✓	✓				درصد
نوع زایمان		✓			✓		واژینال سزارین
سن مادر		✓	✓				اسمی
سن حاملگی		✓	✓				

فصل چهارم

یافته ها

از ۱۵۰۰ مادر باردار که در مطالعه شرکت کرده بودند. ۱۲۶ نفر به علل زیر از مطالعه حذف شدند: ۲۱ نفر به علت سقط، ۱۳ نفر به علت مرگ داخل رحمی و ۱۶ نفر به علت اختلالات مایع آمنیوتیک، ۱۲ نفر به علت دکولمان و ۵ نفر ناهنجاری جنینی و ۲۹ نفر به علت انجام آزمایش در مراکز دیگر و ۳۰ نفر جهت ختم بارداری به بیمارستان دیگری به جز بیمارستان کوثر مراجعه کرده بودند.

در نهایت ۱۳۷۶ مادر باردار بررسی شدند. میانگین سن آن‌ها $25/64 \pm 5/58$ سال بود.

از کل شرکت‌کنندگان ۶۶۰ نفر (۴۸/۱٪) نولی‌پار و ۷۱۳ نفر (۵۱/۹٪) مولتی‌پار بودند. میانگین هموگلوبین در جمعیت مورد مطالعه $11/22 \pm 11/88$ گرم در دسی لیتر و میانگین هماتوکریت در جمعیت مورد مطالعه $3/67 \pm 35/58$ بود. متوسط BMI شرکت‌کنندگان $24/68 \pm 4/50$ کیلوگرم بر متر مربع و از نظر تحصیلات ۸۰۹ نفر زیر دیپلم (۶۰/۱٪) و ۴۴۳ نفر دیپلم (۳۲/۹٪) و ۹۵ نفر (۷/۱٪) تحصیلات دانشگاهی داشتند. میزان بروز پراکلامپسی در مطالعه ۶۸ نفر (۵/۱٪) به دست آمد.

جدول شماره ۱

اطلاعات دموگرافیکی جمعیت مورد مطالعه برحسب ابتلا به پراکلامپسی.

متغیر	مبتلا به پراکلامپسی	غیر مبتلا به پراکلامپسی	P
سن مادر (سال)	$25/63 \pm 5/6$	$25/89 \pm 5/48$	۰/۷۰۵
تحصیلات	زیر دیپلم	۷۶ (۵۹/۷٪)	۰/۴۴۸
	دیپلم	۴۲۶ (۳۳/۳٪)	
	دانشگاهی	۹۰ (۷/۰٪)	
BMI Kg/m ²	$18/5 >$	۷۹ (۶/۰٪)	۰/۱۳۶
	$18/5 - 24/9$	۶۶۳ (۵۰/۷٪)	
	≥ 25	۵۶۶ (۴۴/۳٪)	
پاریتی	نولی‌پار	۶۲۸ (۴۸/۱٪)	۰/۹۰۱
	مولتی‌پار	۶۷۷ (۵۱/۹٪)	

ارتباط معنی داری بین سن مادر، تحصیلات، BMI و پاریتی با پراکلامپسی در مطالعه ما وجود نداشت.

میانگین هموگلوبین در گروه مبتلا به پراکلامپسی $12/38 \pm 1/69$ و غیرمبتلا به پراکلامپسی $11/86 \pm 1/18$ بود که اختلاف معنی داری با $P = 0/016$ داشت.

در مطالعه ما از ۶۸ نفر که مبتلا به پراکلامپسی بودند ۳۴ نفر (۶۴/۲٪) در گروه هموگلوبین بالا ($Hb \geq 12/5$) قرار داشتند. آزمون آماری کای دو اختلاف آماری معنی داری بین هموگلوبین سه ماهه اول و میزان بروز پراکلامپسی نشان داد. ($P < 0/001$)

خطر نسبی ابتلا به پراکلامپسی در گروه هموگلوبین بالا نسبت به گروه هموگلوبین طبیعی ۵/۸۲ برابر برآورد گردید.

۵/۸۲ CI ۹۵٪ (۳/۱۴-۱۰/۷۸)

جدول شماره ۲

توزیع فراوانی جمعیت مورد مطالعه بر حسب سه گروه هموگلوبین و ابتلا به پراکلامپسی

P	$Hb \geq 12/5$ n = ۳۹۵	$11 \leq Hb \leq 12/49$ n = ۶۸۱	$Hb < 11$ n = ۲۲۸	ابتلا به پراکلامپسی
	۴۳(۱۰/۹)	۱۴(۲/۱)	۱۱(۴/۴)	دارد
$0/001 < P$	۳۵۲(۸۹/۱)	۶۶۷(۹۷/۹)	۲۱۸(۹۵/۶)	ندارد

در مقایسه بین گروه‌ها پس از تصحیح Bonferroni در بررسی گروه‌های هموگلوبین طبیعی و بالا ($P < 0/001$) و مقایسه هموگلوبین پایین و بالا ($P = 0/004$) بر اساس آزمون آماری کای دو اختلاف معنی داری وجود داشت. ولی در مقایسه گروه‌های پایین و طبیعی آزمون آماری دقیق فیشر اختلاف معنی داری بین گروه‌ها و ابتلاء به پراکلامپسی نشان نداد $P = 0/091$.

همچنین در ارتباط با عوامل خطر مرتبط با پراکلامپسی، با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک، بررسی‌ها نشان داد که به ازای هر واحد افزایش هموگلوبین خطر ابتلا به پراکلامپسی حدود $1/43$ برابر افزایش می‌یابد.

$$OR = 1/43, 95\% CI (1/15-1/79)$$

در این مدل ارتباط سن، شاخص تولد بدنی و پاریتی با پراکلامپسی معنی‌دار نگردید.

میانگین و انحراف معیار هماتوکریت در گروه مبتلا به پراکلامپسی $37/74 \pm 5/15$ و در گروه غیرمبتلا به پراکلامپسی $35/45 \pm 3/58$ بود. آزمون آماری تی تست (T test) اختلاف آماری معنی‌داری بین میزان هماتوکریت سه ماهه اول بارداری و میزان بروز پراکلامپسی نشان داد. $P = 0,001$

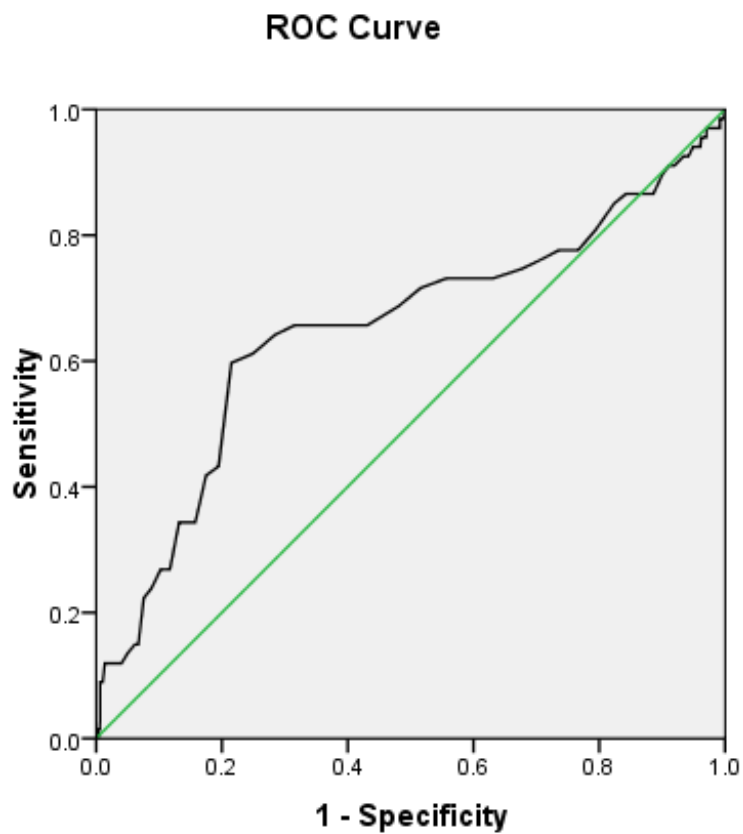
خطر نسبی ابتلا به پراکلامپسی در گروه هماتوکریت بالا نسبت به گروه هماتوکریت طبیعی $7/4$ برابر به دست آمد.

$$OR = 7/41, 95\% CI (4/41-12/44)$$

جهت تعیین نقطه برش مناسب برای آزمایش هموگلوبین و هماتوکریت سه ماهه اول بارداری از منحنی راک (ROC) استفاده شد. در نمودار شماره ۱ مناسب‌ترین نقطه برش برای آزمایش هموگلوبین سه ماهه اول بر اساس معیار یودن (Youden) $12/65$ گرم در دسی لیتر به دست آمد (نمودار). و بر اساس نتایج به دست آمده میزان هموگلوبین سه ماهه اول بارداری حساسیت 60% و ویژگی 78% با ارزش اخباری مثبت $13/07$ درصد و ارزش اخباری منفی $97/30$ درصد در تشخیص و پیشگویی بروز پراکلامپسی داشت.

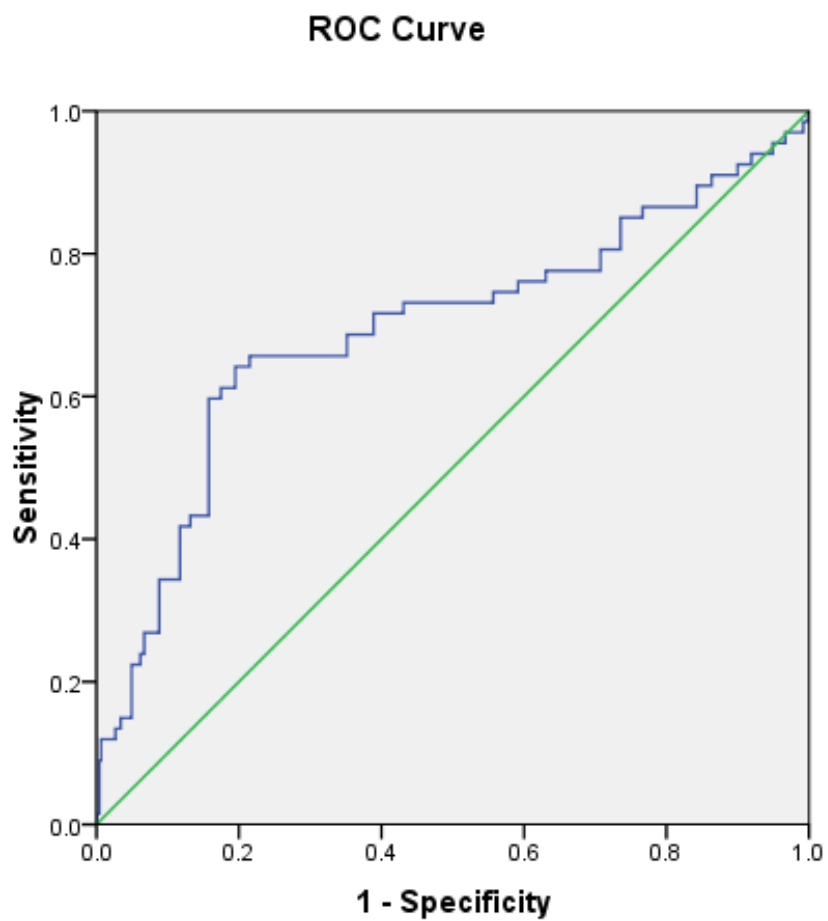
آزمون آماری کای دو اختلاف آماری معنی‌داری در میزان هماتوکریت سه ماهه اول بارداری زنان مبتلا و غیرمبتلا با پراکلامپسی نشان داد $P < 0,001$.

منحنی راک همو منحنی راک هموگلوبین سه ماهه اول بارداری در تشخیص پره اکلامپسی (سطح زیر منحنی $0,65$)



همچنین براساس منحنی راک (نمودار ۲) نقطه برش مناسب برای هماتوکریت $38/05$ به دست آمد و بدین ترتیب آزمایش هماتوکریت دارای حساسیت 64 درصد و ویژگی 80 درصد و ارزش اخباری مثبت $15/14$ درصد ارزش اخباری منفی $97/65$ درصد بود.

منحنی راک هماتوکریت سه ماهه اول بارداری در تشخیص پره اکلامپسی (سطح زیر منحنی ۰,۶۹)



جدول شماره ۳

توزیع جمعیت مورد مطالعه بر حسب بروز پراکلامپسی و نقطه برش هموگلوبین و هماتوکریت

P	غیرمبتلا به پراکلامپسی	مبتلا به پراکلامپسی		
<۰/۰۰۱	۹۷۱ (۷۸/۵)	۲۷ (۴۰/۳)	۱۲/۶ >	هموگلوبین
	۲۶۶ (۲۱/۵)	۴۰ (۵۹/۷)	۱۲/۶ <	
<۰/۰۰۱	۹۹۶ (۸۰/۵)	۲۴ (۳۵/۸)	۳۸/۰۵ >	هماتوکریت
	۲۴۱ (۱۹/۴)	۴۳ (۶۴/۲)	۳۸/۰۵ >	

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که میزان بروز پراکلامپسی ۵/۱٪ می باشد، در مطالعه صفوی میزان بروز پراکلامپسی ۶/۷ درصد بود. (۸)

هم چنین نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که میانگین هموگلوبین و هماتوکریت سه ماهه اول بارداری در زنان مبتلا به پراکلامپسی در مقایسه با گروه غیر مبتلا به پراکلامپسی اختلاف معنی داری وجود دارد. در مطالعات Phaloprakarn و بوذری و صفوی و Poulsen نتایج مشابهی به دست آمده است. (۸ و ۹ و ۱۰ و ۲۰) خطر نسبی ابتلا به پراکلامپسی در گروه با هموگلوبین بالاتر از ۱۲/۵ گرم در دسی لیتر و بالاتر نسبت به گروه هموگلوبین طبیعی (۱۰/۷۸ و ۳/۱۴ CI ۹۵٪) ۵/۸۲ برابر است. که با مطالعه فالو پراکارن که خطر نسبی ابتلا به پراکلامپسی در گروه هموگلوبین بالاتر از ۱۲/۵ گرم در دسی لیتر و بالاتر، (۷۰۱ و ۲/۵ و CI ۹۵٪) ۳/۸ برابر و در مطالعه صفوی (۱۱/۷۴-۱/۷۴ CI ۹۵٪) ۴/۵۲ برابر بود که هر ۲ این نتایج با مطالعه ما هم خوانی دارد.^۱

هم چنین مطالعه حاضر مشخص کرد که خطر نسبی ابتلا به پراکلامپسی در گروه هماتوکریت بالاتر از ۳۸٪، ۷/۴ برابر به دست آمد، در مطالعه صفوی نیز این میزان ۳/۵۴ برابر برآورد گردید.^۲

مطالعه Kara flahin و همکاران حاکی از آن بود که سطوح پایین هموگلوبین با افزایش خطر پراکلامپسی همراه است و لذا توصیه کردند که تنظیم خانواده و ارزیابی قبل از بارداری برای کاهش اثرات ناخوشایند لازم است، که با مطالعه ما هم خوانی ندارد.^۳

^۱ Garshasbi A, Fallah N ; Hentush Zade S

^۲ Hentush Zade S

^۳ Ali AA, Rayis DA, Abdallah TM, Elbashir MI, Adam I

همچنین برخلاف پژوهش ما، مطالعه گودرزی و همکاران نشان داد که میزان هموگلوبین در گروهی که پراکلامپسی دارند به طور مشخصی پایین تر است.^۱ نتایج مطالعه Patra و همکاران نیز مشخص کرد که سطوح پایین هموگلوبین در ابتدای بارداری با پراکلامپسی و اکلامپسی همراه است.^۲

در مطالعه Ali و همکاران که بر روی ۹۰۹ خانم باردار در سطوح مختلف هموگلوبین در سه ماهه اول بارداری انجام شد، مشخص کرد که خطر پراکلامپسی در هموگلوبین پائین تر از ۷، بیشتر است، دلیل تفاوت این مطالعه با مطالعه ما این بود که خانم‌های با هموگلوبین پایین مورد بررسی قرار گرفتند و شیوع پراکلامپسی در این افراد بررسی شد و لذا نمی‌توان دقیقاً مشخص کرد که هموگلوبین پایین سبب بروز پراکلامپسی شده یا پراکلامپسی سبب هموگلوبین پایین شده است.^۳

مطالعه Jack نیز نشان داد که ارتباطی بین میزان پارامترهای خونی و پیامدهای حاملگی وجود ندارد و به این نتیجه رسیدند که در گروه پراکلامپسی هموگلوبین و هماتوکریت در هر سه ماهه بارداری تغییر معنی‌داری ندارد. (Jack PH)

میزان هموگلوبین و هماتوکریت از خون کامل تازه اندازه‌گیری می‌شوند که بستگی به حجم پلاسما دارد بنابراین فاکتورهای نظیر کم‌آبی و پرآبی روی نتایج این آزمایشات تأثیرگذار است. در واقع هماتوکریت نسبت به هموگلوبین پارامتر با ارزش تری در میزان حجم اریتروسیت به حجم کل خون دارد.^۴

افزایش غلظت هموگلوبین و هماتوکریت در زنان مبتلا به پراکلامپسی می‌تواند در نتیجه افزایش خونسازی و اریتروپوئیز مربوط به مکانیسم جبران اکسیژن‌رسانی مختل در پلاسما و ترشح عوامل جفتی می‌باشد.^۵

^۱ Mello G, Parretti E, Cioni R, Lagozio C, Mealli F, Pratesi M.

^۲ Poulsen HF, Mortensen PE

^۳ Harding K, Evans S, Newnham JP

^۴ Gonzales GF, Tapia V, Fort AL

^۵ von Tempelhoff GF, Heilmann L, Rudig L, Pollow K, Hommel G, Koscielny J

در مطالعه ما با استفاده از منحنی راک مشخص شد که هموگلوبین در نقطه برس ۱۲/۶۵ گرم در دسی لیتر. در سه ماهه اول بارداری با حساسیت ۶۰٪ و ویژگی ۷۸٪ در بین زنان مبتلا به پراکلامپسی و سالم اختلاف معنی داری دارد.

مطالعه Von Tempelhoff و همکاران نیز نشان داد و نقطه برش هموگلوبین $12/1^g/dL$ با حساسیت ۷۰٪ و ویژگی ۴۱٪ در تشخیص زودرس پراکلامپسی مشخص گردید.^۱ مطالعه صفوی نیز نشان داد که نقطه برش هموگلوبین $12/5^g/dL$ دارای حساسیت ۸۵٪ و ویژگی ۴۳/۰۳٪ برای تشخیص پراکلامپسی می باشد.^۲ در مطالعه ما نقطه برش هماتوکریت سه ماهه اول بارداری ۳۸/۰۵ درصد با حساسیت ۶۴ درصد و ویژگی ۸۰٪ با ارزش اخباری مثبت ۱۵/۱۴ درصد و ارزش اخباری منفی ۹۷/۶۵ درصد گزارش شد که در تائید پژوهش حاضر مطالعه ملو و همکاران نیز حساسیت آزمایش هماتوکریت در تشخیص زودرس پراکلامپسی را ۶۳٪ و ویژگی ۹۰٪ و ارزش اخباری مثبت ۳۶٪ و ارزش اخباری منفی ۹۲٪ گزارش کرد که با مطالعه ما همخوانی دارد. (۱۸ صفوی)

همچنین مطالعه صفوی نشان داد که نقطه برش ۳۸٪ هماتوکریت در سه ماهه اول بارداری با حساسیت ۷۷/۵٪ و ویژگی ۵۰/۷۱٪، با ارزش اخباری مثبت ۱۰/۱٪ و ارزش اخباری ۹۶/۹۳٪ برای تشخیص پراکلامپسی می باشد.

نتیجه گیری

به نظر می رسد که بالا بودن میزان هموگلوبین و هماتوکریت در سه ماهه اول بارداری با افزایش بروز پراکلامپسی در هفته های بعدی بارداری همراه باشد.

^۱ von Tempelhoff GF, Heilmann L, Rudig L, Pollow K, Hommel G, Koscielny J

^۲ Hentush Zade S

در مطالعه حاضر بدین تغییر در وضعیت تغذیه‌ای شرکت‌کنندگان و مصرف متفاوت مکمل‌ها در طول بارداری و همچنین افزایش بیشتر حجم پلاسما نسبت به گلبول‌های قرمز در سه ماهه دوم که در مادران باردار متفاوت می‌باشد و با توجه به این‌که اندازه‌گیری هموگلوبین و هماتوکریت تست‌های تشخیصی آسان، ارزان و در دسترس بوده و انجام آن‌ها در بارداری الزامی می‌باشد، لذا تنها میزان هموگلوبین و هماتوکریت سه ماهه اول مورد بررسی قرار گرفت. مطالعه ما نشان داد در مادران باردار با هموگلوبین $12/65$ گرم در دسی لیتر و بالاتر و هماتوکریت بالاتر از $38/05$ در سه ماهه اول بارداری به عنوان عامل پرخطر برای بروز پراکلامپسی در نظر گرفته می‌شوند. و لذا در مراقبت پره ناتال باید با دقت و ظرافت بیشتری و در فواصل کوتاه‌تری انجام گیرد.

پیشنهادهات

- در مطالعات بعدی تأثیر مصرف مکمل آهن و تغییر شاخص‌های خونی در سه ماهه دوم و بروز پراکلامپسی را می‌توان بررسی نمود.
- بررسی سایر شاخص‌های خونی مانند MCV و... بر بروز پراکلامپسی انجام شود.

۱. Moodley J, Molefe N, Anthony J. Hypertension. In: Pattinson RC, editor. Saving mothers: fourth report on confidential enquiries into maternal deaths in South Africa: ۲۰۰۵-۲۰۰۷. Pretoria: Government Printers ۲۰۰۹; pp: ۴۷-۶۶.
۲. Hofmeyr GJ, Belfort M. Proteinuria as a predictor of complications of preeclampsia. BMC Med ۲۰۰۹ Mar ۲۴;۷:۱۱. doi: ۱۰.۱۱۸۶/۱۷۴۱-۷۰۱۵-۷-۱۱.
۳. Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, Cataneo RN, Greenberg J. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol ۲۰۰۴;۱۹۰(۵):۱۱۸۴-۹۰.
۴. Von Tempelhoff GF, Heilmann L, Rudig L, Hommel G, Pollow K, Koscielney J. Mean maternal second trimester hemoglobin concentration and outcome of pregnancy a population- based study. Clin Appl Thromb Hemost ۲۰۰۸;۱۴(۱):۱۹-۲۸.
۵. Phaloprakarn C, Tangitgamol S. Impact of high maternal hemoglobin at first antenatal visit on pregnancy outcomes: a cohort study. J Perinat Med ۲۰۰۸;۳۶(۲):۱۱۵-۹.
۶. Taghizadeh Z, Rezaeipour A, Kazemnejad A, Golboni F. Effect of positive predictive value of serum hematocrit levels on early detection of preeclampsia. Hayat ۲۰۰۹;۱۵(۲):۳۹-۴۵. [in Persian]
۷. Fayyad AM, Harrington KF. Prediction and prevention of preeclampsia and IUGR. Early Hum Dev. ۲۰۰۵;۸۱(۱۱):۸۶۵-۷۶.

۸. Hentush Zade S. [Investigation thyroiddysfunctional disorder between preeclampsia women and other women]. ۸th international obstetrics & gynecology congress; Tehran: Tehran University of Medical Science; ۲۰۰۵. p. ۱۰۴.
۹. Garshasbi A, Fallah N. [Maternal hematocrite level and risk of low birth weight and preterm delivery]. Tehran University Medical Journal (TUMJ). ۲۰۰۶; ۶۴(۴): ۸۷-۹۴.
۱۰. Alahyari E, Rahimi Foroushani A, Zeraati H, Mohammad K, Taghizadeh Z. A Predictive Model for the Diagnosis of Preeclampsia. J Reprod Infertil. ۲۰۱۰; ۱۰(۴): ۲۶۱-۷.
۱۱. Goudarzi M, Yazdannik A, Bashardoust N. The relationship of the first/third trimester hematocrit level with the birth weight and preeclampsia. Iran J Nurs ۲۰۰۸; ۲۱(۵۴): ۴۱-۹.
۱۲. Dekker GA, Sibia BM. Early detection of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol ۱۹۹۱; ۱۶۵(۱): ۱۶۰-۷۲.
- ۱۳- Masoomah Goodarzi Khoigani, Shadi Goli, Akbar HasanZadeh. The relationship of hemoglobin and hematocrit in the first and second half of pregnancy with pregnancy outcome. Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research | February ۲۰۱۲ | Vol. ۱۷ | Issue ۲ (Special) ۱۶۶-۱۷۰.
۱۴. Z. Bouzari ,Sh. Yazdani, M. Mohammadnetad, M. Betiar Association of Hemoglobin and Hematocrit of First and Second Trimesters of Pregnancy with Pre-Eclampsia . J Babol Univ Med Sci ; ۱۵(۵); Sep ۲۰۱۳; pp: ۳۲-۳۸

۱۵. Gonzales GF, Tapia V, Fort AL. Maternal and perinatal outcomes in second HB measurement in nonanemic women at first booking: effect of altitude of residence in Peru. ISRN Obstet Gynecol ۲۰۱۲;۲۰۱۲:۳۶۸۵۷۱.doi: ۱۰,۵۴۰۲/۲۰۱۲/۳۶۸۵۷۱.
۱۶. Jack PH. The Relationship of pregnant outcomes and the changes of part parameters of blood routine test and coagulation tests. Med Res ۲۰۱۲;۲(۱):۱۸۷.<http://www.resmedical.com/cardiovascular-system-disease/۱۰۹۷۸۶>
۱۷. Taghizadeh Z, Rezaeipour A, Kazemnejad Anoushiravan GF. Effect of positive predictive value of serum hematocrit levels on early detection of preeclampsia]. HAYAT. ۲۰۰۹; ۱۵(۲):۳۹-۴۵.
۱۸. Mello G, Parretti E, Cioni R, Lagozio C, Mealli F, Pratesi M. Individual longitudinal patterns in biochemical and hematological markers for the early prediction of pre-eclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. ۲۰۰۲; ۱۱(۲):۹۳-۹.
۱۹. Safavi Ardebili N, Kariman N, Hajifathali A, Alavi M. The relationship between hemoglobin and hematocrit in the first trimester pregnancy and preeclampsia. Arak Med Univ J ۲۰۱۱; ۱۴(۵۷):۱-۹. [in Persian]
۲۰. Ali AA, Rayis DA, Abdallah TM, Elbashir MI, Adam I. Severe anemia is associated with a higher risk for preeclampsia and poor perinatal outcomes in Kassala hospital , eastern Sudan. BMC Res Notes ۲۰۱۱; ۴:۳۱۱.

٢١. Poulsen HF, Mortensen PE. Hemoglobin concentration prior to the ٢٠th week of pregnancy correlated with complications in the third trimester. Ugeskr Laeger.

١٩٩٠; ١٥٢(١٤): ١٠١٠-١.

٢٢. Harding K, Evans S, Newnham JP. The prediction of pregnancy outcome by haemoglobin measurement before ٢٠ weeks' gestation. J Obstet Gynaecol. ١٩٩٧;

١٧(١): ٣٣-٣٨

Abstract

The Prediction of Preeclampsia and Its Association With Hemoglobin and Hematocrit in the First Trimester of Pregnancy

Background: Hypertensive disorders in pregnancy are one of the most serious complications and their early diagnosis is one of the most important goals of prenatal care.

Objectives: The objective of this study was to determine the association of first trimester Hemoglobin (Hb) and Hematocrit (Hct) with preeclampsia.

Patients and Methods: This descriptive-analytic, prospective study was performed on 1376, less than 12 weeks of gestation, singleton pregnancies, visited for their prenatal care in health and medical clinics of the Qazvin province during years 2013 and 2014. At first, demographic data were recorded in a questionnaire and then all pregnant cases were referred to one of the three reference laboratories for their first trimester routine tests. After hemoglobin and hematocrit data collection, women were categorized in three groups: $Hb < 11$, $Hb \geq 12.49$ and $11 \leq Hb < 12.49$, and based on Hct, two groups: $Hct < 38\%$ and $Hct \geq 38$. The analysis was done by χ^2 (chi-square) and T-Test with SPSS 16. Receiver operator characteristics (ROC) curve and Youden's index were utilized for finding the optimum cut off for each. P values of < 0.05 were considered significant.

Results: Preeclampsia incidence was 0.1% in our study. Mean Hb was 12.38 ± 1.69 g/dL in the preeclampsia group and 11.8 ± 1.18 in the non-preeclampsia group, and mean Hct was $37.74 \pm 0.10\%$ in the preeclampsia group and $30.40 \pm 3.08\%$ in the preeclampsia group and $30.40 \pm 3.08\%$ in the non-preeclampsia group, ($P = 0.016$) ($P = 0.001$). Furthermore, 43 out of 68 patients with preeclampsia (63%) had high hemoglobin ($Hb \geq 12.0$ g/dL). We found a significant association between the 1ST trimester Hb, Hct and preeclampsia ($P < 0.001$, $P < 0.001$). Assessed relative risk in high Hb group was 0.82 (3.14 - 10.18; CI 95%), and likewise 7.41 in high Hct group ($Hct > 38\%$) (4.41 - 12.044:

CI 90%). According to Youden's Index, optimum cut-off for 1st trimester Hb was 12,60 and for Hct, this was 38,00%.

1. Background

Hypertensive disorders complicate 0% - 10% of all pregnancies, and together they are one member of the deadly triad-along with hemorrhage and infection that contributes greatly to maternal morbidity and mortality (1,2). Annual maternal mortality from preeclampsia is 50,000, the etiology of which has remained unresolved in spite of intensive research (3). The world health organization reported that 16% of maternal deaths have been due to hypertensive disorders in developed countries (4). Preeclampsia universal prevalence is 0% - 7% and up to 20% in developed countries (5). The incidence is markedly influenced by race and ethnicity and thus by genetic predisposition (1). Other factors include environmental, socioeconomic and seasonal influences (6). The prevalence is reported 6,0% in Iran (7-9). The incidence of preeclampsia was 0% in white, 9% in Hispanic and 11% in African American women as indicated by a study in 2012 (10). The incidence was reported as 3% - 10% among nulliparous populations whereas variable in multiparas by a study in 2014 (11). The etiology has remained unsolved, although the latent pathophysiologic changes are subtle at first, then speed up along pregnancy and finally present clinically (1). In spite of its unknown etiology, documents have demonstrated the possibility of angiogenic factors imbalance (12, 13). Preeclampsia is a multisystemic conceptual disorder with endothelial dysfunction (14). Increased blood concentration, has been a diagnostic clue for preeclampsia diagnosis for a century (15). Endothelial cell activation causes interstitial plasma leakage and generalized vasoconstriction through which, blood concentration increases (1). There are limited studies, with different results and restrictions about the association of 1st trimester blood indices and preeclampsia. On the other hand, early diagnosis is an important goal in prenatal care, however there is no reliable predictive test. The variability of clinical, biophysical and biochemical predictive tests for preeclampsia, reflects

their low accuracy. Phaloprakarn's study, revealed 1st trimester Hb and Hct increase in preeclampsia (16). Another study in 2013, demonstrated the association of 1st trimester Hb and Hct with preeclampsia incidence (17). However, there are some other researches, presenting this association with 1st trimester anemia and attenuated Hb and Hct (18, 19). Other researches have assessed this relationship during the 2nd and 3rd trimester of gestation (20, 21).

2. Objectives

There is no reliable, accurate and cost-benefit screening test for preeclampsia and the vast amount of strategies for its prevention or modification have not been effective. Since pregnancy volume expansion and ferrous supplementation have not begun in the 1st trimester, Hb level in this time is more reliable than in the 2nd and 3rd trimester. Likewise, a low cost, accessible and easy test like complete blood count (CBC) is necessary in the 1st trimester. Therefore we would rather study the association and predictive value of 1st trimester Hb and Hct for preeclampsia prediction.

3. Patients and Methods

This descriptive-analytic and prospective cohort study was performed from September 2013 to May 2014 at five medical centers of the Qazvin province. Sample size was assessed as 1000 cases with 95% confidence interval, 20% relative accuracy and 10% elimination probability. Obtaining Qazvin university ethics committee permission and consent from each case, 18 - 40 year-old singleton, less than 12-week of gestation parous mothers were visited for their 1st prenatal care and included in the study by accessible sampling. They were eliminated if hemoglobinopathies (thalassemia and sickle cell), alcohol abuse, smoking, any cardiac disorders, chronic hypertension, renal or pulmonary disorders and diabetes were present.

At first, demographic data, including maternal age, gestational age, height, education and parity were recorded by a midwife in a questionnaire prepared by the researcher at the medical center. The questionnaire's validity and reliability

were assessed by content validity and retesting, respectively. Pregnant mothers were referred to particular university-controlled laboratories in Qazvin province. If this was done somewhere else, they were omitted from the research. Hemoglobin (Hb) and Hematocrit (Hct) recording in the questionnaire were done after the tests. The mothers were followed up for prenatal care according to the protocol released by the ministry of medicine and health. Ferrous and multivitamin supplementations were prescribed in each prenatal visit and finally the mother was referred for termination to Kowsar hospital, and if she were terminated somewhere else, she would be eliminated from the study. Other elimination factors included: intrauterine fetal death, fetal anomaly, amniotic fluid disorders, preterm labor, placental abruption and placenta previa. If she had to be terminated, due to high blood pressure and preeclampsia, obstetrical data were recorded in the questionnaire. Preeclampsia diagnosis was made according to William's obstetrics ٢٠١٤ criteria (systolic blood pressure more than ١٤٠ and diastolic more than ٩٠ mmhg with proteinuria, which is an objective index, reflecting the vast endothelial damage by the disorder, determined by more than ٣٠٠ mg, ٢٤ hours proteinuria or urinary creatinine ratio of ٠,٣ or more, or more than ٣٠ mg proteinuria in a random sample (١, ٢٢)). As in the study of Phaloprakarn, mothers were categorized in three groups after data collection: $Hb < ١١$, $Hb \geq ١٢,٤٩$ and $١١ \leq Hb < ١٢,٤٩$, and based on Hct, two groups were made $Hct < ٣٨\%$ and $Hct \geq ٣٨$ (٩). Data analyses were performed by SPSS ١٦, chi-square (χ^2) and T-test. Logistic regression was used for determining preeclampsia relative risk. receiver operator characteristics (ROC) curve and Youden's Index were utilized to find the cut-off. P values of $< ٠,٠٥$ were considered significant.

٤. Results

As shown in [Figure ١](#), from the total of ١٥٠٠ participants, ١٢٦ were eliminated and finally ١٣٧٦ were studied. The mean age was: $٢٥,٦٤ \pm ٥,٥٨$ years. In our research, preeclampsia incidence was ٥,١%, mean Hb $١١,٨٨ \pm ١,٢٢$ g/dL and

mean Hct $30.08 \pm 3.67\%$. Overall, there were 660 nulliparous women, among which only 32 developed preeclampsia, and amongst 773 (51.9%) multiparous women, 36 developed the disorder. This difference was not significant. As a matter of education, 836 (60.1%) had not graduated from high school, 443 (32.9%) had high school diploma and 90 (7.1%) had university degrees, which presented no significant difference in developing preeclampsia. Mean body mass index was 24.68 ± 4.00 kg/m²; eight participants (1.1, 8%) were lower than 18.0 kg/m², most of them (31 cases) were placed in the higher than 30 kg/m² group. However no significant difference in developing preeclampsia was found among them ([Table 1](#)).

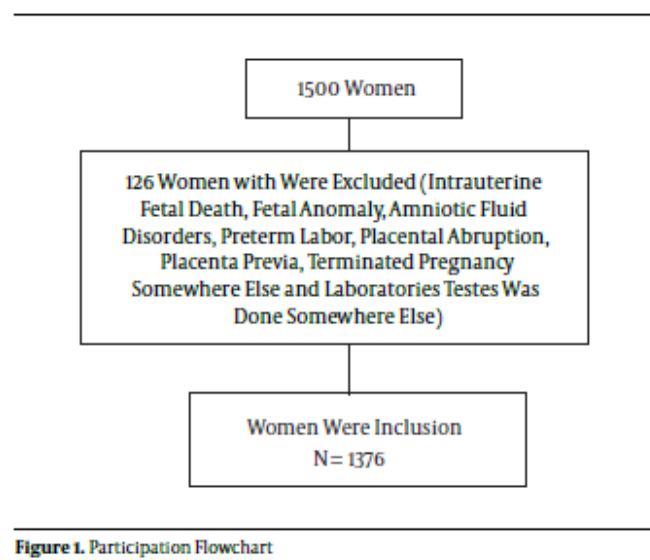


Table 1. Demographic Characteristics of the Study Population by Preeclampsia

Variables	Preeclampsia N = 68 (5,19%)	No Preeclampsia N = 1308 (94,9%)	P Value
Age, y	25,89 ± 5,48	25,63 ± 5,6	0,700
Education			0,448
Under-diploma	44 (66,7%)	792 (59,7%)	
Diploma	17 (25,8%)	426 (33,3%)	
University	5 (7,6%)	90 (7%)	
BMI, Kg/m ²			0,136
< 18,5	8 (11,8%)	79 (6%)	
18,5 - 24,9	29 (42,6%)	663 (50,7%)	
> 25	31 (45,5%)	566 (43,3%)	
Parity			0,901
Nulli- parous	32 (47,1%)	628 (48,1%)	
Multiparous	36 (52,9%)	679 (51,9%)	

Mean Hb was $12,38 \pm 1,69$ g/dL in the preeclampsia group and $11,8 \pm 1,18$ g/dL in non-preeclampsia group, with a significant difference ($P = 0,016$). Among 390 participants in Hb > 12,0 g/dL group, 43 (10,9%) developed preeclampsia. χ^2 test, revealed a significant association between 1st trimester Hb and developing preeclampsia ($P < 0,001$) (Table 2). Estimated relative risk In high Hb group, compared with normal Hb group, was 0,82 (3,14 - 10,78; CI 90%). Mean Hct was $37,74 \pm 0,10\%$ in the preeclampsia group and $30,40 \pm 3,08\%$ in the preeclampsia group and $30,40 \pm 3,08\%$ in the non-preeclampsia group ($P = 0,001$). Comparing the two groups, relative risk was estimated as 7,41 (4,41 - 12,44; CI 90%). Comparing high and normal Hb group with Bonferroni's correction, a significant difference was indicated ($P = 0,004$), although Fisher's exact test, could not demonstrate a significant difference amongst the two groups in developing preeclampsia ($P = 0,091$). The logistic regression model revealed, 1,43 increment, per one g/dL Hb increase in developing preeclampsia ($P = 0,001$) (1,10 - 1,79, OR: 1,43; CI 90%). We found no association between age, BMI and parity with preeclampsia in this model. The ROC curve has been utilized to determine an appropriate cut-off for 1st trimester Hb and Hct. On the basis of

Youden's index, it was 12,60 g/dL for Hb. As indicated by Table 3, with this cut-off, 1st trimester Hb test sensitivity was calculated as 60%, specificity 98%, positive predictive value 13,07% and negative predictive value 97,30%, to predict preeclampsia (Figure 2).

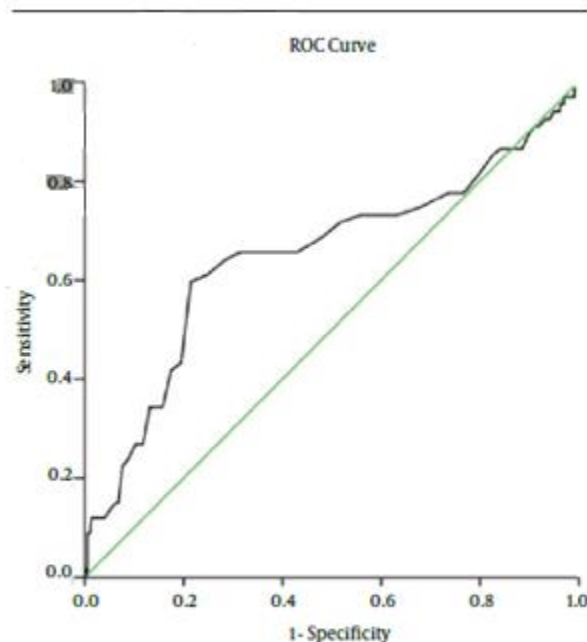


Figure 2. Receiver Operator Characteristics Curve of Hemoglobin During the First Trimester of Pregnancy in Diagnosis of Preeclampsia (Area Under the Curve 0.65)

χ^2 test demonstrated significant difference in 1st trimester Hct in the preeclampsia group, compared with the non-preeclampsia group ($P < 0,001$). Utilizing the ROC curve (Figure 3), the appropriate cut-off for Hct was obtained as 38,00%, therefore its sensitivity was calculated as 64%, specificity 80%, positive predictive value 10,14% and negative predictive value 97,60%, in predicting preeclampsia (Table 3).

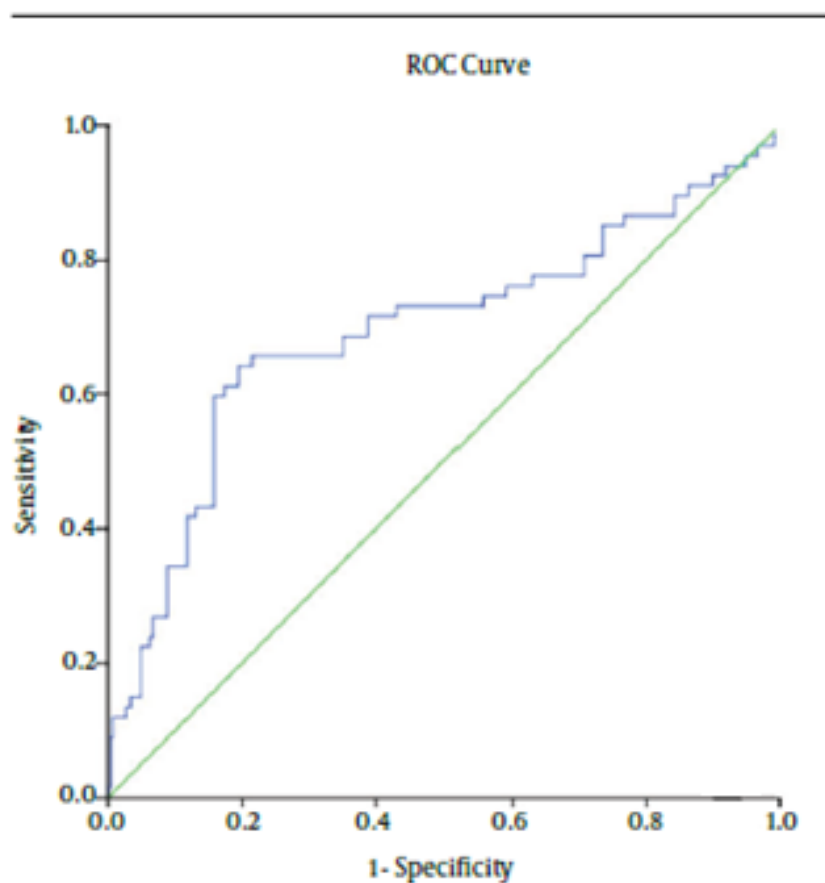


Figure 3. Receiver Operator Characteristics Curve of Hematocrit During the First Trimester of Pregnancy for the Diagnosis of Preeclampsia (Area Under the Curve 0.69)

Table ۳. Distribution of the Study Population by Preeclampsia and Cutoff Point of Hemoglobin and Hematocrit

Variables	Preeclampsia No	preeclampsia P	Value
Hemoglobin			< ۰,۰۰۱
< ۱۲,۶	۲۷ (۴۰,۳)	۹۷۱ (۷۸,۵)	
> ۱۲,۶	۴۰ (۵۹,۷)	۲۶۶ (۲۱,۵)	
Hematocrit			< ۰,۰۰۱
< ۳۸,۰۵	۲۴ (۳۵,۸)	۹۹۶ (۸۰,۵)	
> ۳۸,۰۵	۴۳ (۶۴,۲)	۲۴۱ (۱۹,۴)	

•. Discussion

In this study, preeclampsia incidence was ۰,۱%. However, this incidence was ۶,۷% in Safavi's study on ۷۰۰, ۱۸ - ۳۰ years-old singleton pregnant women during year ۲۰۱۱ (۹). This study revealed a significant difference between mean ۱st trimester hemoglobin in preeclampsia and non-preeclampsia group ($P < ۰,۰۰۱$). The same was also demonstrated in Safavi's study ($P = ۰,۰۰۲$) (۹). In a research about high ۱st trimester Hb influence on pregnancy outcome in ۲۰۰۸, Phaloprakarn suggested that it could be significantly associated with preeclampsia ($P < ۰,۰۰۱$) (۱۶). Bouzari's study was about the influence of ۱st and ۲nd trimester Hb on preeclampsia, which was found to be higher in the high Hb group. (Mean: $۱۲,۸۲ \pm ۱,۲$ g/dL), compared with the normal Hb group (mean: $۱۲,۳ \pm ۱,۳۹$ g/dL) ($P = ۰,۰۱۶$) (۱۷). Aghamohamadi studied high ۱st trimester Hb as a risk factor for preeclampsia, in ۲۰۱۱, where there were ۱۴ patients with preeclampsia (۲,۷۵%) in the normal Hb group and ۲۱ (۴,۲%) in the high Hb group, with a significant difference ($P = ۰,۰۴۵$) (۲۳). All studied mentioned above, are compatible with our research. This study also demonstrated a higher Hct in the preeclampsia group ($۳۷,۷۴ \pm ۰,۱۵$) compared with lower Hct in the non-preeclampsia group ($۳۵,۴۵ \pm ۳,۵۸$), with a significant difference ($P < ۰,۰۰۱$). In Safavi's study mean Hct in the preeclampsia group was $۳۹,۰۶ \pm ۲,۹۸$ and in the non-preeclampsia group $۳۷,۷۷ \pm ۳,۵۲$. χ^2 test showed a significant association between high ۱st trimester Hct and preeclampsia development ($P = ۰,۰۰۱$) (۹). Bouzari's study also revealed higher mean ۱st trimester Hct ($۳۷,۳۰ \pm ۳,۷۰$) in the preeclampsia group compared to the control group ($۳۶,۵۴ \pm ۳,۴۵$), with a significant difference ($P = ۰,۰۲۱$) (۱۷). Both of these studies were in agreement with our study. In this research, relative risk of developing preeclampsia in the higher Hb group (۱st trimester Hb $\pm ۱۲,۵$ g/dL) compared to the normal Hb group was calculated as ۵,۸۲ (۳,۱۴ - ۱۰,۷۸), which is compatible with the calculated relative risk in Phalorakarn's study [$۳,۸$; CI: ۹۵%, (۲ - ۷,۱)] (۱۶) and that of Safavi's study [$۴,۵۲$; CI: ۹۵% (۱,۷۴ - ۱۱,۷۴)] (۹). Using logistic regression analysis,

Aghamohammadidemonstrated increased preeclampsia relative risk [2.46; CI: 90% (1 - 6.9)] in the higher Hb group (23). This study determined the relative risk of developing preeclampsia as 3.4 CI 90%, (1.41 - 12.44) in the higher Hct group (Hct \pm 38%), which was calculated [3.04; CI: 90%, (1.60 - 5.08) in Safavi's study (9). Hemoglobin and Hct measurement are obtained from fresh whole blood, which could be influenced by plasma volume with hydration or dehydration. In fact, for calculating the ratio of erythrocyte volume to whole blood, Hct would be a more valuable parameter than Hb (19). In spite of our research, Goudarzi presented more preeclampsia development with lower 1st trimester Hb in 2012 (P = 0.02) (20). The result of Karafahin's study (24) was the same as Goudarzi's (20), therefore they recommended the necessity of family planning preconception evaluation to reduce unfavorable pregnancy outcomes (24). Jack's study revealed no association among blood indices, and pregnancy outcome, likewise there would be no significant difference in HB and Hct of any of the three trimesters in relation to preeclampsia (25). Hemoglobin and Hct increment in preeclampsia could be the result of compensatory mechanisms of deoxygenation in plasma as a result of placental secretion (21). Utilizing the ROC curve, our research revealed Hb cut-off of 12.26 g/dL in the 1st trimester, which could be a predictor of preeclampsia with 60% sensitivity, 78% specificity, 13.0% positive predictive value and 97.3% negative predictive value. With Safavi's study, the cut-off point was 12.0 g/dL with 80% sensitivity, 43.0% specificity, 9.63% positive predictive value and 97.07% negative predictive value in preeclampsia prediction, which is compatible with our results (9). Our study showed the 1st trimester Hct cutoff of 38.0%. With 64% sensitivity, 80% specificity, 10.14% positive predictive value and 97.60% negative predictive value in predicting preeclampsia, likewise Mello's study was in agreement with ours in reporting 1st trimester Hct role in early preeclampsia prediction with 63% sensitivity, 90% specificity 36% positive predictive value and 92% negative predictive value (26). Safavi's study

calculated 1st trimester Hct cut-off of 38% with 77.5% sensitivity, 80.7% specificity, 80.1% positive predictive value and 96.9% negative predictive value in preeclampsia prediction. The two mentioned studies were compatible with ours. It appears that 1st trimester Hb and Hct could be an alarming sign for developing preeclampsia in the next conception weeks, therefore by early high risk population detection, prenatal care could be managed more frequently and more accurately and more precisely in order to prevent fetal, infantile and maternal complications. This research demonstrated the association of 1st trimester Hb and Hct increment with preeclampsia development. According to the results, $Hb \pm 12.5$ g/dL and $Hct \pm 38.0$ in the 1st trimester indicate high risk and necessitate, more frequent prenatal care. More widespread researches, including the association of routine prenatal tests and supplements like iron, calcium, magnesium and zinc with preeclampsia is recommended.

